

DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL DE DOS NUEVAS SALES DE MEBENDAZOL

Eduardo L. Gutiérrez^{1*}; Agustín A. Godoy²; Griselda E. Narda²; Javier Ellena³

¹ INQUISAL–CONICET, San Luis, Argentina – Área de Química Física, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, Chacabuco y Pedernera 5700, San Luis, Argentina

² INTEQUI–CONICET, San Luis, Argentina – Área de Química General e Inorgánica, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, Chacabuco y Pedernera 5700, San Luis, Argentina

³ Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 369, 13.560-970, São Carlos, SP, Brasil

* egutierrez@unsl.edu.ar

El diseño y la síntesis de sistemas multicomponentes usando las técnicas de ingeniería de cristales es una estrategia ampliamente utilizada para mejorar el rendimiento, la procesabilidad y las propiedades farmacocinéticas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (APIs), modificando sólo el entorno supramolecular pero no la estructura química intrínseca de la molécula [1]. En este trabajo, se llevó a cabo la salificación de mebendazol (MBZ, un antihelmíntico de amplio espectro y postulado como posible antitumoral, de Clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica) [2] con dos ácidos: perclórico y metilsulfúrico, con el objetivo de aumentar la solubilidad del API en solución acuosa. La cristalización por evaporación lenta del solvente produjo respectivamente dos fases sólidas de estequiometría 1:1: MBZH·ClO₄ y MBZH·SO₄CH₃. La estructura cristalina de los sólidos se resolvió por difracción de rayos X de monocristal y se confirmó la transferencia total del protón hacia el sitio básico del MBZ en ambos casos. MBZH·ClO₄ cristaliza en el grupo espacial $P2_1/n$, mientras que MBZH·SO₄CH₃ lo hace en el $P1$. En ambas sales, un catión MBZH⁺ forma un sintón supramolecular del tipo $R_2^2(8)$ interactuando con el contranión a través de dos enlaces puente hidrógeno intermoleculares. Se realizaron asimismo caracterizaciones complementarias del sólido MBZH·ClO₄. Su espectro vibracional (obtenido por espectroscopía IR) es consistente con la protonación del API y la inclusión del anión perclorato en la estructura cristalina. Por otro lado, es estable hasta los 240 °C, donde se observa la primera pérdida de masa por TGA, asociada a una señal endotérmica en DSC. Estudios preliminares sugerirían un aumento en la solubilidad aparente en un factor de 7 (con respecto al polimorfo MBZ A) en solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 mol L⁻¹.

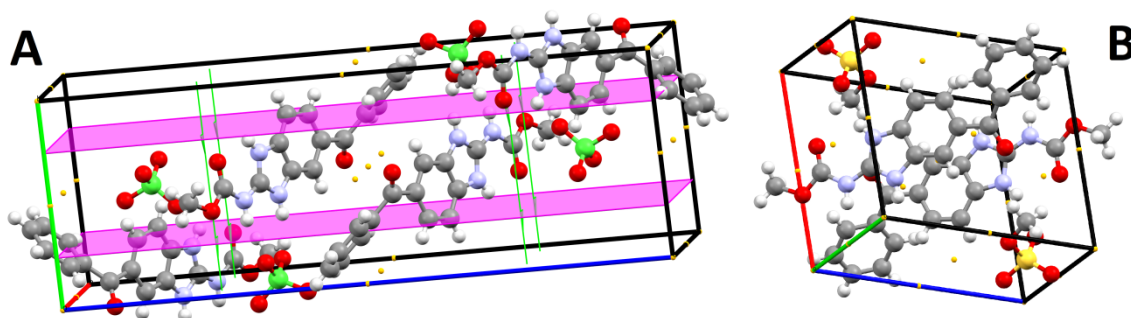


Figura 1: Celdas unitarias y elementos de simetría de las fases MBZH·ClO₄ (A) y MBZH·SO₄CH₃ (B). (Puntos en amarillo: centros de simetría. Ejes en verde: ejes de rotoinversión de orden 2. Planos en violeta: planos de deslizamiento.)

Palabras clave: Sintón Supramolecular; Difracción de Rayos X de Monocristal; Mebendazol.

[1] D.J. Berry, J.W. Steed, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117 (2017) 3–24.

[2] P. Nygren, M. Fryknäs, B. Ågerup, R. Larsson, *J Cancer Res Clin Oncol*, 139 (2013) 2133–2140.